

Estudos termoanalíticos da cimetidina e dos complexos com os íons Mn(II) Co(II) e Ni(II)

Thermoanalytical studies of cimetidine and complexes with Mn(II) Co(II) and Ni(II)

Ana Carolina Mendes Hacke¹; Fernanda Moreira²;
Egon Schnitzler³; Neiva Deliberali Rosso.⁴

Resumo

A cimetidina (Cm) é um importante histamínico receptor de hidrogênio e pode coordenar íons metálicos no plasma sanguíneo. A estabilidade da cimetidina e dos seus complexos com os íons Mn(II), Co(II) e Ni(II) foi avaliada por estudos de termogravimetria (TG) e análise térmica diferencial (DTA). A cimetidina foi termicamente estável até próximo de 190 °C, e acima desta temperatura ocorreu a decomposição térmica em duas etapas. Os complexos Mn(HCm)₂]Cl₂, [Co(Cm)₂]Cl₂ e [Ni(Cm)₂]Cl₂ apresentaram um comportamento térmico semelhante. A decomposição pirolítica ocorreu em duas etapas, a temperaturas superiores de 250 °C. Um resíduo, para cada complexo, foi detectado ao final do processo de decomposição, este provavelmente corresponde ao óxido dos respectivos metais.

Palavras-chave: Cimetidina. Complexos. Estabilidade térmica.

Abstract

Cimetidine is an important hydrogen histamine receptor and can coordinate metal ions in blood plasma. The stability of cimetidine and its complexes with Mn(II), Co(II) and Ni(II) was evaluated by studies of thermogravimetry (TG) and differential thermal analysis (DTA). Cimetidine was thermally stable up to near 190 °C and above this temperature the thermal decomposition occurred in two stages. Complexes of [Mn(HCm)₂]Cl₂, [Co(Cm)₂]Cl₂ and [Ni(Cm)₂]Cl₂ showed a similar behavior. The pyrolytic decomposition occurred in two stages at temperatures above 250 °C. A residue for each complex was detected at the end of the decomposition process. This probably corresponds to the respective metal oxide.

Keywords: Cimetidine. Complex. Thermal stability.

¹ Departamento de Química, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa – PR

² Departamento de Química, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa – PR

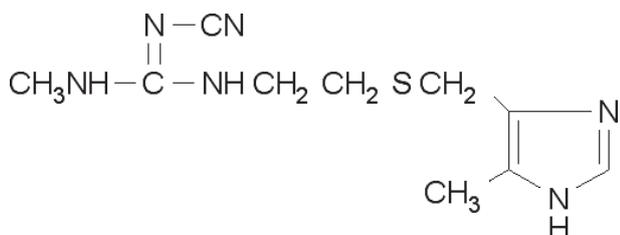
³ Departamento de Química, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa – PR

⁴ Departamento de Química, Universidade Estadual de Ponta Grossa (UEPG), Ponta Grossa – PR. Correspondência para o autor: Neiva Deliberali Rosso, e-mail: ndrosso@uepg.br

Introdução

A cimetidina N-ciano-N'-metil-N''-{2-[(5-metil-4-imidazol-4-il]metiltio-etil}-guanidina, Figura 1, é um importante histamínico receptor de hidrogênio. É amplamente empregada na medicina devido à sua ação protetora em úlceras estomacais (ONOA et al., 2002). A acumulação de cimetidina está associada ao risco de câncer de próstata, devido à redução do nível de zinco, essencial para regular os ciclos celulares (VELICER et al., 2006). Vários métodos para a determinação da cimetidina em fluidos biológicos e em amostras farmacêuticas têm sido desenvolvidos, incluindo métodos espectrofotométricos, eletroforéticos, polarográficos, potenciométricos e métodos cromatográficos (DARWISH et al., 2008; GARCIA et al., 2003; HELALI; MONSER, 2006; KELANI et al., 2002; SHAMSIPUR; JALALI; HAGHGOO, 2002).

Figura 1. Estrutura da cimetidina.



Fonte: (KANUMFRE et al., 2010)

A cimetidina é composta por vários grupos com habilidade de coordenação: um anel imidazol 4,5 – di substituído, um grupo tiol, e um grupo N – ciano – azometina (GARCIA et al., 2003). Pode atuar como um ligante bidentado formando um anel de cinco membros com o nitrogênio imidazólico e com o átomo de enxofre, ou como um ligante tridentado pela coordenação com o nitrogênio imidazólico, um átomo de enxofre e o grupo nitrila (BITZIOU; O'HARE; PATEL, 2008; GARCIA et al., 2003; HELALI; MONSER, 2006; KELANI et al., 2002; LEVINE et al., 1998; ONOA et al., 2002; SHAMSIPUR; JALALI; HAGHGOO, 2002).

Estudos potenciométricos têm mostrado que a cimetidina forma complexos na proporção de 1:1 e 1:2 com o paládio e a platina. Dados de RMN ¹H revelaram sinais separados para a cimetidina livre e para os complexos com Pt(II) e Pd(II), indicando mudanças da forma livre para a forma complexada (CRISPONI et al., 1995).

Kanumfre et al. (2010) determinaram que a constante de protonação, o logK, da cimetidina, referente ao grupo imidazólico foi de 7,05. Determinaram também as constantes de estabilidade para as espécies ML₂ dos complexos de Mn(II) e Ni(II), e os valores de logK foram 3,75 e 2,97, respectivamente. Tirmizi et al. (2012) acompanharam a formação do complexo de Ni(II) com a cimetidina espectrofotometricamente em diferentes temperaturas. Os dados mostraram que o Ni(II) e a cimetidina coordenam-se na proporção molar de 1:2. As constantes de formação do complexo a 25 °C pelos métodos da variação contínua e razão molar foram log K 8,15 e 8,30, respectivamente.

Sancho, Borrás e Soto (1986, 1988) acompanharam o comportamento térmico dos complexos de cimetidina com os íons Co(II), Ni(II) e Cu(II). Observaram que a decomposição pirolítica ocorreu em duas etapas, uma corresponde a desidratação e a outra a decomposição, e que dependendo do contraíon, o processo de decomposição pode ocorrer em uma só etapa. Na literatura não foram localizados estudos termoanalíticos do complexo da cimetidina com o íon Mn(II). Assim o objetivo do presente trabalho foi sintetizar e determinar a estabilidade térmica dos complexos de Mn(II), Co(II) e Ni(II) na proporção de 1Metal : 2Cimetidina.

Materiais e Métodos

A cimetidina foi obtida da Sigma, cloreto de manganês(II) tetrahidratado, MnCl₂.4H₂O, cloreto de níquel(II) hexahidratado, NiCl₂.6H₂O, ambos da Merck, cloreto de cobalto(II) hexahidratado (Carlo

Erba) e KCl (Merck). As soluções metálicas foram padronizadas por titulação complexiométrica, segundo Schwarzenbach e Flaschka (1969), com uma solução 0,10 mol L⁻¹ de ácido etilenodiaminotetraacético, EDTA, (Merck). Todas as soluções foram preparadas com água ultrapura (Millipore). Para as análises de termogravimetria foram utilizados cadinhos de α - Al₂O₃.

Síntese dos complexos de cimetidina com os íons Mn(II), Ni(II) e Co(II)

Os complexos 1Mn(II) : 2cimetidina, espécie MHL₂, e 1Ni(II) : 2cimetidina, espécie ML₂, foram sintetizados a partir dos estudos potenciométricos, segundo Kanumfre et al. (2010). Para a espécie MHL₂, foram dissolvidos separadamente 0,01189 mol de cimetidina e 0,00594 mol de MnCl₂ em H₂O. A solução do Mn(II) foi lentamente adicionada à solução de cimetidina sob agitação. O pH foi ajustado para 5,60. Esta solução foi mantida sob agitação durante 2 h e, em seguida, em repouso a temperatura ambiente, após 15 dias um sólido incolor, foi obtido. Procedimento semelhante foi utilizado para a síntese do complexo de Ni(II), espécie ML₂. No entanto, o pH foi ajustado para 6,70, após 15 dias um sólido verde foi obtido. Ambos os compostos foram armazenados em dessecador. As curvas de distribuição das espécies fornecem a estequiometria e o pH em que a referida espécie encontra-se o máximo formada. O complexo 1Co(II) : 2cimetidina, espécie ML₂, também foi sintetizado nas mesmas condições. Amostras de 0,010 mol de cimetidina foram dissolvidas em 5 mL de metanol juntamente com 10 mL de água ultrapura, e separadamente 0,0050 mol de CoCl₂.6H₂O foi dissolvido em 2 mL de água ultrapura. Em seguida a solução do íon metálico foi

lentamente adicionada na solução de cimetidina sob agitação. O pH foi ajustado para 8,10, esta solução foi mantida sob agitação por 2 horas e em seguida mantida em repouso à temperatura ambiente. Após 15 dias um sólido de coloração azul foi obtido o qual foi armazenado em um dessecador.

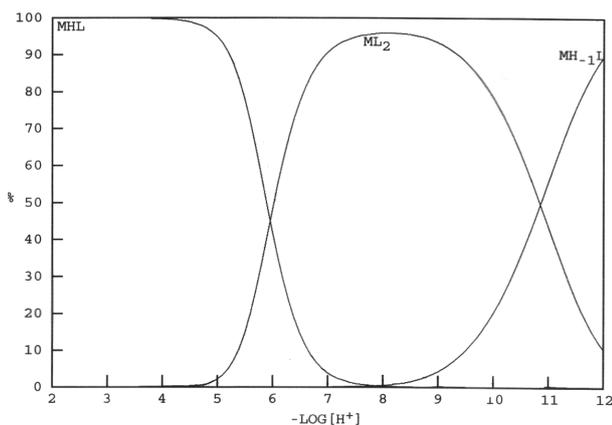
Estudos Termoanalíticos

As curvas TG e DTA foram obtidas simultaneamente no equipamento SDT – 2960 (TA instruments). Amostras de aproximadamente 4 mg de cimetidina e de cada complexo, cimetidina com os íons Mn(II), Co(II) e Ni(II), foram pesadas em um cadinho de α - Al₂O₃. As análises foram realizadas em atmosfera dinâmica de ar com vazão de 100 mL min⁻¹. A razão de aquecimento foi de 10 °C min⁻¹ e a faixa de temperatura analisada de 25 a 1000 °C.

Resultados e Discussão

Os estudos termoanalíticos foram realizados para a cimetidina e os três complexos de cimetidina com os íons Mn(II), Co(II) e Ni(II), espécies MHL₂, ML₂ e ML₂ respectivamente. Onde a espécie MHL₂ representa um íon metálico coordenado a duas moléculas de cimetidina, uma monoprotonada. Enquanto que a espécie ML₂ corresponde a um íon metálico coordenado a duas moléculas de cimetidina deprotonadas. Esta informação foi obtida a partir de estudos potenciométricos como mostra a Figura 2. Observa-se que a espécie ML₂, para o complexo 1Co(II) : 2Cimetidina encontra-se o máximo formada em pH 8,10. Isso revela a estequiometria do complexo e o pH preciso para a síntese do complexo em estudo.

Figura 2 – Curvas de distribuição das espécies, $1,0 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ de cimetidina e $0,5 \times 10^{-3}$ mol L⁻¹ de Co(II) em solução aquosa, atmosfera de argônio, 25 °C e $0,10$ mol L⁻¹ (KCl).

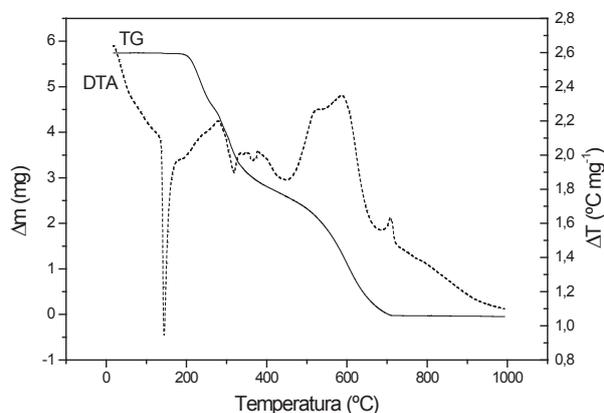


Fonte: Dados do autor.

Os estudos termoanalíticos foram realizados para determinar a estabilidade da cimetidina e dos complexos durante um aumento controlado de temperatura. A Figura 3 mostra as curvas de TG e DTA da cimetidina, a partir da curva TG observa-se que ocorreu uma variação da massa (Δm) em função da temperatura. A curva revela que a cimetidina permaneceu termicamente estável até próximo de 190 °C. A decomposição térmica ocorreu em dois estágios, no primeiro ocorreu uma perda de massa de 49,64 % na faixa de temperatura de 190 – 383 °C. Esta etapa correspondeu à liberação de um fragmento de $C_5H_9N_4$. A segunda perda de massa de 50,34% ocorreu na faixa de temperatura 383 – 703 °C e correspondeu à liberação de um fragmento de $C_5H_7N_2S$. Estes dados estão sumarizados na Tabela 1, bem como o cálculo para as percentagens de perdas experimental e teórica. Um resíduo de 0,02 % foi detectado na temperatura de 800 °C. A curva DTA mostra um acentuado pico endotérmico na temperatura de 144 °C, segundo Sancho, Borrás e Soto (1986) esta temperatura corresponde a fusão da cimetidina. E outro pico exotérmico em 587 °C que corresponde a decomposição do ligante. Os autores também observaram que a cimetidina anidra permaneceu estável em temperaturas inferiores de

190 °C, e que a decomposição pirolítica ocorreu em duas etapas e está de acordo com o observado neste trabalho. As diferenças entre as percentagens e sugestão de perda de massa determinadas por Sancho, Borrás e Soto (1986) e as determinadas neste trabalho referem-se as condições de análise, os autores utilizaram 15 mg de amostra, equipamento, calibração.

Figura 3 – Curvas TG e DTA para a cimetidina livre obtida em atmosfera dinâmica de ar, vazão de 100 mL min⁻¹, razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de $\alpha-Al_2O_3$.

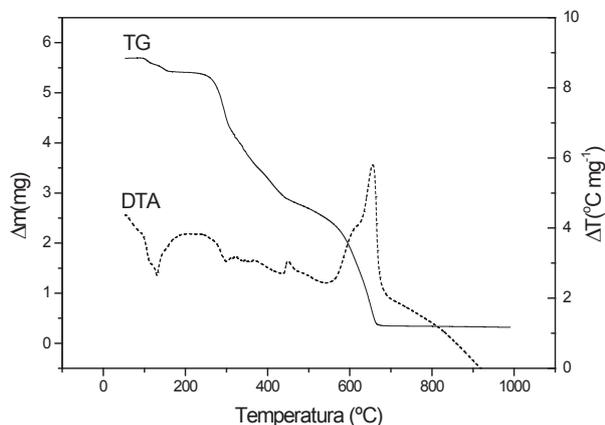


Fonte: Dados do autor.

A Figura 4 mostra as curvas TG e DTA para o complexo de cimetidina com o íon Mn(II), observa-se que a decomposição térmica ocorreu em duas etapas. Neste complexo, espécie $MnHL_2$, $[Mn(HCm)_2]Cl_2$, o Mn(II) está coordenado a uma molécula de cimetidina protonada e a outra molécula deprotonada. A primeira perda de massa de 2,54 % ocorreu na faixa de temperatura de 25 – 133 °C, provavelmente devido à presença de moléculas de água de hidratação. A segunda perda de massa de 51,53 % ocorreu na faixa de temperatura de 133 – 518 °C e corresponde, provavelmente, à liberação de dois fragmentos de $C_5H_7N_2S$, juntamente com um átomo de cloro. A terceira perda de massa de 39,84 % ocorreu na faixa de temperatura de 518 – 700 °C, e refere-se provavelmente, à liberação de dois fragmentos de $C_5H_9N_4$. Ao final da análise foi

detectado um resíduo, de cor escura, de 6,08 % provavelmente corresponde ao óxido de manganês (II) ou uma mistura de Mn(II) e Mn(IV) (MnO ou Mn₂O₃). A curva DTA mostra um pico exotérmico em 657 °C que corresponde a decomposição do complexo.

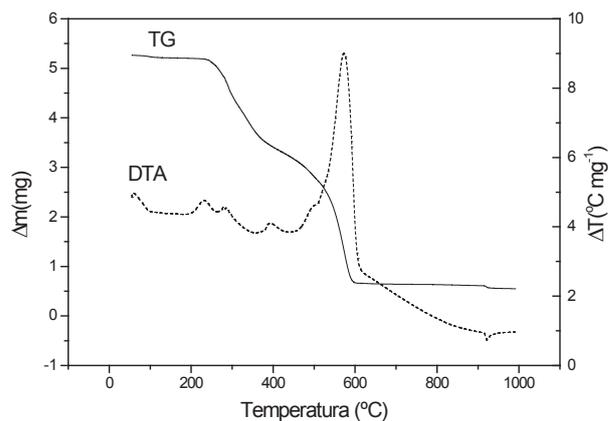
Figura 4 – Curvas TG e DTA para o complexo [Mn(HCm)₂]Cl₂, atmosfera dinâmica de ar, vazão de 100 mL min⁻¹, razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de α-Al₂O₃.



Fonte: Dados do autor.

A Figura 5 mostra as curvas TG e DTA para o complexo de cimetidina com o íon Co(II), neste a espécie CoL₂, [Co(Cm)₂]Cl₂, o Co(II) está coordenado a duas moléculas de cimetidina deprotonadas. A primeira perda de massa de 39,95 % ocorreu na faixa de temperatura de 25 – 452 °C e refere-se, provavelmente a liberação de dois fragmentos de C₅H₉N₄Cl. A segunda perda de massa de 49,46 % ocorreu na faixa de temperatura de 452 – 950 °C que corresponde provavelmente à liberação de dois fragmentos de C₅H₇N₂S. Um resíduo escuro de 10,59 % foi detectado, este se refere provavelmente ao óxido de Co(III). A curva DTA mostra um acentuado pico exotérmico em 574 °C este corresponde a decomposição pirolítica do complexo.

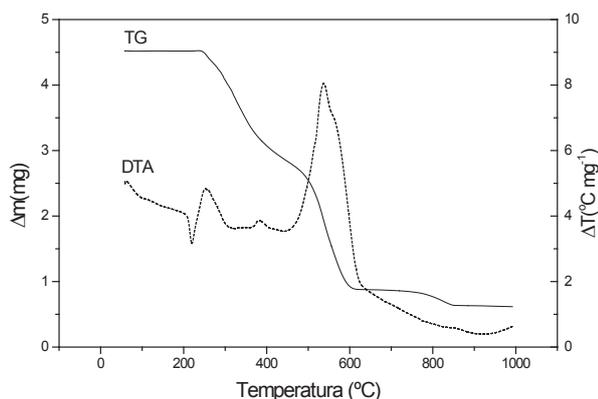
Figura 5 – Curvas TG e DTA para o complexo [Co(Cm)₂]Cl₂, atmosfera dinâmica de ar, vazão de 100 mL min⁻¹, razão de aquecimento 10 °C min⁻¹, em suporte de α-Al₂O₃.



Fonte: Dados do autor.

A Figura 6 mostra as curvas TG e DTA para o complexo de cimetidina com o íon Ni(II) e observa-se que a decomposição térmica também ocorreu em duas etapas. Neste complexo, espécie NiL₂, [Ni(CM)₂]Cl₂, o Ni(II) está coordenado a duas moléculas de cimetidina deprotonadas. A primeira perda de massa de 35,87 % ocorreu na faixa de temperatura de 25 – 435 °C e refere-se, provavelmente a liberação de dois fragmentos de C₅H₇N₂ e um átomo de cloro. A segunda perda de massa de 50,02 % ocorreu na faixa de temperatura de 435 – 851 °C que corresponde provavelmente à liberação de dois fragmentos de C₅H₉N₄S. Um resíduo de 14,10 % de coloração verde foi detectado, este se refere provavelmente ao óxido de níquel (II). A curva DTA mostra um acentuado pico exotérmico em 538 °C este corresponde à decomposição pirolítica do complexo.

Figura 6 – Curvas TG e DTA para o complexo $[\text{Ni}(\text{Cm})_2]\text{Cl}_2$, atmosfera dinâmica de ar com vazão de 100 mL min^{-1} , razão de aquecimento $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$, em suporte de $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$.



Fonte: Dados do autor.

Os dados termoanalíticos da cimetidina e dos três complexos da cimetidina com os íons $\text{Mn}(\text{II})$, $\text{Co}(\text{II})$ e $\text{Ni}(\text{II})$, estão representados na Tabela 1, para cada etapa da decomposição e a respectiva faixa de temperatura. Observa-se que os valores das percentagens para cada perda de massa experimental estão próximos aos valores da perda de massa teórica. Os três compostos de coordenação foram estáveis a temperaturas inferiores a $250 \text{ }^\circ\text{C}$, a decomposição do complexo ocorreu em temperaturas superiores a esta. Isso informou que a estabilidade da cimetidina coordenada aos íons metálicos foi superior a cimetidina livre. A diferença na estabilidade da cimetidina livre e coordenada pode ser explicada pelo aumento do número de ligações com os íons metálicos.

Tabela 1 – Dados termoanalíticos da cimetidina e dos complexos $[\text{Mn}(\text{HCm})_2]\text{Cl}_2$, $[\text{Co}(\text{Cm})_2]\text{Cl}_2$ e $[\text{Ni}(\text{Cm})_2]\text{Cl}_2$.

Espécie	Δm (mg)	ΔT ($^\circ\text{C}$)	Perda massa (% Exp.)	Perda massa (% teórica)	Proposta para as perdas de massa
Cimetidina $m_i = 5,7397 \text{ mg}$	2,8493	190-383	49,64	49,59	1 mol de $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_4$
	2,8895	383-703	50,34	50,40	1 mol de $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{S}$
$[\text{Mn}(\text{HCm})_2]\text{Cl}_2$ $m_i = 5,6899 \text{ mg}$	0,1450	25-133	2,54	2,87	$1\text{H}_2\text{O}$ de hidratação
	2,9322	133-518	51,53	51,66	2 mols $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{SCL}$
	2,2670	518-700	39,84	39,65	2 mols $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_4$
$[\text{Co}(\text{Cm})_2]\text{Cl}_2$ $m_i = 5,2652 \text{ mg}$	2,1037	25-452	39,95	40,09	2 mols $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_4\text{Cl}$
	2,6044	452-950	49,46	50,62	2 mols $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2\text{S}$
$[\text{Ni}(\text{Cm})_2]\text{Cl}_2$ $m_i = 4,5205 \text{ mg}$	1,6215	25-435	35,87	35,58	2 mols $\text{C}_5\text{H}_7\text{N}_2$, 1Cl
	2,2614	435-851	50,02	49,58	2 mols $\text{C}_5\text{H}_9\text{N}_4\text{S}$

Fonte: Dados do autor.

Conclusão

A partir dos estudos termoanalíticos conclui-se que a cimetidina se mantém estável até 190 °C e que a decomposição pirolítica ocorreu em duas etapas principais. Um resíduo de apenas 0,02% foi detectado, isso informa o alto grau de pureza do composto estudado. O complexo de $Mn[(HCm)_2]Cl_2$ apresentou uma pequena perda de massa em baixa temperatura, provavelmente pela presença de água de hidratação. Os três compostos de coordenação foram estáveis a temperaturas inferiores a 250 °C, a decomposição realmente ocorreu em temperaturas superiores a esta. O resíduo final detectado corresponde provavelmente aos óxidos dos respectivos metais.

Agradecimentos

Ao Laboratório de Multiusuários (LABMU) e ao programa Institucional de Iniciação Científica PIBIC CNPq/UEPG/Fundação Araucária.

Referências

BITZIOU, E.; O'HARE, D.; PATEL, B. A. Simultaneous detection of pH changes and histamine release from oxyntic glands in isolated stomach. *Journal Analytical Chemistry*, Washington, v. 80, n. 22, p. 8733–8740, 2008.

CRISPONI, G.; CRISTIANI, F.; NURCHI, V. M.; SILVAGNI, R.; GANADU, M. L.; LUBINU, G.; NALDINI, L.; PANZANELLI, A. A potentiometric, spectrophotometric and ¹H NMR study on the interaction of cimetidine, famotidine and ranitidine with platinum(II) and palladium(II) metal ions. *Polyhedron*, New York, v. 14, n. 11, p. 1517-1530, 1995.

DARWISH, I. A.; HUSSEIN, S. A.; MAHMOUD, A. M.; HASSAN, A. I. Spectrophotometric determination of H₂-receptor antagonists via their oxidation with cerium(IV). *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, Amsterdam, v. 69, n. 1, p. 33-40, 2008.

GARCIA, S. M.; ALBERO, I. M.; SANCHEZ-PEDRENO, C.; ABUHERBA, M. S. Spectrophotometric determination of cimetidine in pharmaceuticals and urine using batch and flow-injection methods. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Amsterdam, v. 32, p. 1003-1010, 2003.

HELALI, N.; MONSER, L. Simultaneous determination of cimetidine and related compounds in pharmaceuticals by HPLC on a Porous graphitic carbon column. *Chromatographia*, New York, v. 63, p. 425–430, 2006.

KANUMFRE, F.; LIMA, E. M.; SCHEIDT, G.; CARNEIRO, P. I. B.; ROSSO, N. D. Potentiometric and Spectrophotometric studies of Mn(II) and Ni(II) cimetidine complexes. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, São Paulo, v. 21, n. 5, p. 800-805, 2010.

KELANI, K. M.; AZIZ, A. M.; HEGAZY, M. A.; FATTAH, L. A. Different spectrophotometric methods for the determination of cimetidine, ranitidine, hydrochloride, and famotidine. *Spectroscopy Letters*, New York, v. 35, n. 4, p. 543-563, 2002.

LEVINE, M.; LAW, E. Y. W.; BANDIERA, S. M.; CHANG, T. K. H.; BELLWARD, G. D. *In Vivo* Cimetidine Inhibits Hepatic CYP2C6 and CYP2C11 but not CYP1A1 in Adult Male Rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Baltimore, v. 284, n. 2, p. 493-499, 1998.

ONOA, G. B.; MORENO, V.; FREISINGER, E.; LIPPERT, B. Pd(II)- and Pt(II)-cimetidine complexes. Crystal structure of *trans*-[Pt(N,S-cimetidine)]Cl₂.12H₂O. *Journal of Inorganic Biochemistry*, New York, v. 89, p. 237–247, 2002.

SANCHO, A.; BORRÁS, J.; SOTO, L. Thermal decomposition of metal complexes of cimetidine. *Thermochimica Acta*, Amsterdam, v. 130, p. 213–220, 1988.

SANCHO, A.; BORRÁS, J.; SOTO, L. Thermal Study of cobalt(II), copper(II) and nickel(II) complexes of cimetidine. *Thermochimica Acta*, Amsterdam, v. 104, p. 31–37, 1986.

SCHWARZENBACH, G.; FLASCHKA, H. *Complexometric Titration*. London: Methuen, 1969.

SHAMSIPUR, M.; JALALI, F.; HAGHGOO, S. Preparation of a cimetidine ion-selective electrode and its application to pharmaceutical analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, Amsterdam, v. 27, n. 6, p. 867–872, 2002.

TIRMIZI, S. A.; WATTOO, H. F.; WATTOO, S. H. M.; SARWAR, S.; MEMON, N. A.; GHANGRO, B. A. Spectrophotometric study of stability constants of cimetidine–Ni(II) complex at different temperatures. *Arabian Journal of Chemistry*, Riyadh, v. 5, n. 3, p. 309-314, 2012.

VELICER, C. M.; DUBLIN, S.; WHITE, E. Cimetidine use and the risk for prostate cancer: results from the VITAL cohort study. *Annals of Epidemiology*, Raleigh, v. 16, n. 12, p. 895-900, 2006.

Recebido em 29 Janeiro 2013 – Received on January 29, 2013.
Aceito em 27 Maio, 2013 – Accepted on May 27, 2013.